

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de chirurgie
Institut d'anesthésiologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Marcel GEMPERLE

ETUDE COMPARATIVE DE QUATRE SOLUTIONS D'ACIDES AMINES EN ALIMENTATION PARENTERALE TOTALE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine —

par

Bruno DOMB
—

de

WETTINGEN (Argovie)

Thèse No 3589

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0068

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de chirurgie
Institut d'anesthésiologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Marcel GEMPERLE

ETUDE COMPARATIVE DE QUATRE SOLUTIONS D'ACIDES AMINES EN ALIMENTATION PARENTERALE TOTALE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Bruno DOMB

de

WETTINGEN (Argovie)

Thèse No 3589

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Marcel Gemperlé, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 31 mai 1977

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3589



Que le professeur Marcel Gemperlé veuille bien trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance pour la bienveillance qu'il a toujours témoignée à mon égard et pour avoir accepté la présentation de cette thèse à la Faculté de médecine.

Je tiens à remercier également le docteur Peter M. Suter et le docteur Jean Pattay, P.D., pour leur soutien et leurs conseils tout au long de mon travail.

A MON EPOUSE, FABIENNE

A MES PARENTS

TABLE DES MATIERES

- I. REVUE HISTORIQUE
- II. INDICATION DE LA NUTRITION PARENTERALE
 - 1. En Médecine Interne
 - 2. En Neurochirurgie
 - 3. En Psychiatrie
 - 4. Dans les Maladies Rénales
 - 5. En Chirurgie
 - . pré et postopératoire
 - . postopératoire
- III. PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE
- IV. TECHNIQUES ET APPLICATIONS CLINIQUES
 - 1. Besoins
 - 2. Bases de l'Alimentation
 - . glucose
 - . lipides
 - . acides aminés
- V. BIOCHIMIE
- VI. SOLUTIONS D'ACIDES AMINES
 - 1. Hydrolysates de Caséine
 - 2. Mélanges Synthétiques d'Acides Aminés
 - 3. Acides Aminés Essentiels
 - 4. Acides Aminés Non Essentiels
- VII. ETUDE COMPARATIVE
 - 1. Patients et Méthodes
 - 2. Modalités et Matériel de Perfusion
 - 3. Résultats
 - 4. Discussion
 - 5. Conclusion
- VIII. BIBLIOGRAPHIE

I. REVUE HISTORIQUE

Déjà au XVIème siècle, l'astronome et architecte Sir Christopher Wren injectait de l'alcool à des chiens dans le but de fournir une alimentation parentérale. En 1816, Magendie montrait par des expériences de carence azotée qu'il n'y a pas de vie possible sans apport d'azote organique. Hodder, un médecin à Toronto, injectait en 1873 du lait par voie intraveineuse à 3 malades choqués, atteints du choléra. Quoique 2 survécurent à la maladie et à la thérapie de Hodder, ce dernier échouait à cause de la résistance de ses collègues. En 1875, Forster et Tschiriew injectèrent du plasma défibriné à des chiens. Lommel constata en 1908 que le chien était capable de décomposer et d'assimiler du sérum de porc introduit dans ses veines, alors qu'il ne dégradait pas du sérum homologue. Austin et Eisenbrey, au contraire, trouvèrent quatre ans plus tard que le chien, dans ces mêmes conditions, utilisait complètement du sérum de son espèce et presque complètement du sérum de cheval pour son anabolisme. Burger décrit en 1921 des transfusions quotidiennes de 350 - 500 ml de sang total défibriné chez des patients normalement nourris : il se produisait une nette augmentation de l'excrétion azotée, bien qu'aucune réaction secondaire ne fût apparue. En 1930, Cubbertson remarquait que la perte d'azote chez un traumatisé était plus grande que celle due à la destruction tissulaire seule. Elman observait en 1934 que le métabolisme des protéines injectées se faisait avec un certain retard.

./.

En 1942, Kremen transfusait du plasma humain et trouvait un bilan azoté équilibré. En 1957, Holden pouvait diminuer la perte d'azote après des interventions majeures avec de grandes quantités de calories et de protéines données par la voie digestive.

L'alimentation parentérale moderne a été introduite par Rose. Il investiguait les besoins humains en acides aminés et proposait, en 1955, un mélange modèle qui porte son nom. Ce modèle sert encore aujourd'hui comme base pour la composition de plusieurs solutions d'acides aminés (5, 29).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a publié en 1957 et en 1965 deux importants rapports d'experts. Dans la première de ces études, un coefficient est proposé pour caractériser la valeur nutritive d'une protéine, la valeur biologique, qui représente le taux d'augmentation du bilan azoté en fonction de l'azote absorbé, valeur influencée d'ailleurs par plusieurs facteurs (digestibilité, horaire des repas, régime total), et qui atteint un maximum pour la protéine de l'oeuf (valeur biologique = 100) (14, 15). Dans la deuxième étude, le quotient E/T était créé. Ce facteur correspond au rapport des acides aminés essentiels (en grammes) sur le contenu total en azote d'une solution. Ce quotient devrait permettre de juger la valeur d'une solution d'acides aminés. Malheureusement, il est très facile de fabriquer des solutions avec le même quotient E/T mais avec une composition tout à fait différente en acides aminés (AA). Il s'ensuit que le quotient E/T

./.

ne peut être utilisé que pour le jugement grossier des solutions d'acides aminés. La caséine, par exemple, a un quotient E/T de 3.3 avec la méthionine comme acide aminé limitant. Sa valeur biologique est 60. En rajoutant de la méthionine, le quotient E/T augmente seulement de 3.3 à 3.4, mais la valeur biologique atteint 100 (27).

II. INDICATION DE LA NUTRITION PARENTERALE

L'administration d'aliments protidiques par voie parentérale a pour but d'empêcher la constitution ou l'aggravation d'une dénutrition chez des malades totalement ou partiellement incapables de subvenir à leurs besoins par la voie digestive. Elle pourra constituer un élément favorable critique et renverser le cours d'un processus pathologique dont la correction complète ne sera atteinte que par la reprise d'une alimentation normale (46).

1. En Médecine Interne

Lorsque l'alimentation par voie entérale est insuffisante ou impraticable : Maladie de Crohn, colite ulcéreuse, sprue, ulcère gastrique aigu, fistules entérales et pancréatites aiguës. L'expérience montre que la mise au repos temporaire du tube digestif peut grandement contribuer à la guérison de ces malades (2).

2. En Neurochirurgie

Dans les comas traumatiques ou médicaux, le transit est souvent arrêté ou diminué, le réflexe de déglutition aboli. Une alimentation par sonde peut entraîner une pneumonie par aspiration en cas de vomissement ou de régurgitation.

3. En Psychiatrie

Les cas d'anorexie mentale et les états catatoniques.

./.

4. Dans les Maladies Rénales

Une alimentation parentérale prudente avec des acides aminés essentiels peut augmenter l'utilisation d'azote et diminuer son taux sanguin (1, 21).

5. En Chirurgie

Il existe deux possibilités d'alimentation :
l'alimentation parentérale pré et postopératoire et
l'alimentation parentérale postopératoire seule.

a) L'alimentation parentérale pré et postopératoire :

Les lésions sténosantes de l'oesophage (surtout le cancer) sont des indications excellentes de nutrition parentérale préopératoire. La dysphagie, présente déjà depuis des jours ou même des semaines, provoque une dénutrition sérieuse. Le but de l'alimentation parentérale consiste dans la restauration du volume sanguin normal, la réhydratation et l'apport des substrats nécessaires au métabolisme. En période postopératoire, une bonne alimentation parentérale augmente la vitesse et la qualité de la cicatrisation d'une anastomose oesophagienne. La mortalité et les complications postopératoires diminuent. Le même principe vaut pour toutes les opérations abdominales où l'arrêt du transit dure plus de quelques jours. Il est évident qu'une perfusion parentérale préopératoire de quelques jours ne peut pas corriger une hypoprotidémie et une hypoalbuminémie graves. Mais toute recharge protidique, même grossièrement insuffisante, est précieuse. Avec un apport

./.

aussi grand que possible en acides aminés et en calories, on pourra parvenir à reconstituer le pool des protéines labiles protégeant l'organisme contre une perte plus grande de protéines tissulaires qui sont beaucoup plus longues à reconstituer.

b) L'alimentation parentérale postopératoire :

Dans cette catégorie se trouvent tous les malades chez qui une alimentation parentérale préopératoire est impossible : les polytraumatisés, les opérés d'urgence avec un arrêt du transit. Il est important de donner aux malades les meilleures possibilités, par perfusion de calories et d'acides aminés, d'augmenter leur résistance, de former de nouveaux tissus, d'accélérer la cicatrisation et de fabriquer des enzymes (12, 17, 29, 35, 41, 42, 48).

III. PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Le métabolisme postopératoire dépend de plusieurs facteurs (2) :

- . Immobilisation
- . Douleur
- . Peur
- . Fièvre
- . Infection
- . Age
- . Sexe (les pertes d'azote sont plus petites chez les femmes que chez les hommes)
- . Maladies associées
- . Réactions endocrinologiques
- . Déséquilibre électrolytique etc....

Les réserves endogènes de nourriture chez un homme de 70 kg sont présentées dans le tableau I (17, 32). Déjà après 6 - 12 heures, les dépôts de glycogène sont épuisés. Une nouvelle formation de glucose est seulement possible à partir des protéines, mais pas des lipides. Cependant le pool des protéines et des acides aminés est trop petit pour servir comme donneur de calories et, en comparaison avec le pool des lipides et de glucose, il est même négligeable (20). Lors de privation en protéines de courte durée, la compensation peut cependant se faire aux dépens d'organes dont le métabolisme protidique est élevé.

./.

Les pertes protidiques chez des sujets à jeûn sont présentées dans le tableau II (51).

Dans une phase de privation en protéines, ce sont les protéines avec le plus grand turnover qui sont perdues en premier : les protéines du foie, de l'intestin et du pancréas (enzymes!), qui prennent une place importante dans le métabolisme (tableau III) (6).

Cette autorégulation est encore exagérée par le stress postopératoire du malade. Les concentrations de glucocorticoïdes, de thyroxine et de glucagon sont augmentées (43). Ceci cause un catabolisme, une destruction des protéines. Les glucocorticoïdes n'augmentent pas seulement le taux des acides aminés dans le sang, ils empêchent aussi la synthèse des protéines. Le taux des acides aminés augmenté dans le sang stimule la gluconéogenèse et les acides aminés sont perdus pour la synthèse des protéines et des enzymes. La perte de protéines dans la phase postopératoire provoquée par le stress est encore augmentée par un apport inadéquat de calories et d'acides aminés et est en liaison directe avec la gravité de la maladie ou de l'intervention chirurgicale (tableaux IV et IV bis) (43).

Les suites d'un apport insuffisant d'acides aminés sont faciles à déduire (tableau V) (7) :

- Appauvrissement des systèmes enzymatiques dans l'intestin, le pancréas et le foie et, par conséquent réduction fonctionnelle.

./.

- Perturbation dans la formation des globulines immunologiques (diminution de la résistance, risque d'infection augmenté).
- Prédisposition au choc et à l'oedème, à cause de l'absence d'albumines.
- Augmentation énorme de la fragilité des anastomoses et ralentissement de la cicatrisation.
- Atrophie de la musculature respiratoire (hypoalimentation à long terme) (18, 47).

Dans la phase postopératoire, Douglas a trouvé une diminution des protéines tissulaires de 29 % dans le péritoine et de 34 % dans l'aponévrose abdominale (10). Une autre conséquence, surtout esthétique, est la chute massive mais réversible des cheveux chez des malades carencés en protéines.

IV. TECHNIQUE ET APPLICATION CLINIQUE

1. Les Besoins

Les besoins journaliers sont présentés dans le tableau VI (4, 17, 36, 54).

2. Les Bases de l'Alimentation Parentérale

a) Hydrates de carbone :

On peut utiliser le glucose, le fructose ou lévulose, le sorbitol, le xylitol. La valeur énergétique du glucose est de 4 Kcal/g. Un apport constant de glucose est indispensable aux cellules nerveuses (le cerveau a besoin de 100 - 140 g/j.) et aux érythrocytes pour lesquels il représente pratiquement la seule source d'énergie immédiatement utilisable. Le glucose est aussi l'unique aliment capable d'apporter de l'énergie au muscle travaillant en anaérobiose. Le coeur, qui peut aussi utiliser l'acide lactique, les lipides et les corps cétoniques dans les conditions habituelles, voit ses besoins en glucose croître huit fois en cas d'anoxie. L'apport en glucose ne devrait pas dépasser 0.5 g/kg/h. (pour un malade de 70 kg, 840 g/j.) si on veut empêcher une hyperglycémie et une glucosurie, qui sont encore favorisées par une sensibilité diminuée à l'insuline et un déséquilibre du système insuline-catécholamines-corticoïdes en période postopératoire ou posttraumatique (8). Si la glycémie reste augmentée un apport d'insuline exogène est indiqué.

./.

La solution de glucose à 5 % représente un apport négligeable en hydrates de carbone : pour atteindre 2000 Kcal il faudrait en administrer 10 litres. De plus, elle peut entraîner une hyperhydratation cellulaire. Par conséquent, il faut augmenter la concentration du glucose. En général, on donne du glucose à 40 % qui apporte 1600 Kcal/l. Cependant cette solution est très hypertonique et mal tolérée par les veines périphériques : son action thrombosante est bien connue. Il faut l'injecter dans une veine centrale, dans la veine cave supérieure de préférence, à travers un long cathéter.

b) Lipides :

Si on veut augmenter l'apport de calories on peut rajouter des lipides, dont 1 g fournit 9 Kcal (9). Les débuts de la thérapeutique par les lipides ont été marqués par un certain nombre d'effets secondaires : nausées, vomissements, hypotension et douleurs abdominales. Plus importants étaient les effets sur les érythrocytes (hémolyse) et sur la coagulation : l'effet thrombogène par l'augmentation de la thrombine entraîne une hypercoagulabilité temporaire (11). Cet effet peut être complètement éliminé par l'addition de petites doses d'héparine (36). Une solution a été tirée de l'huile de soja (Intralipid^R) qui n'a pratiquement plus d'effets secondaires. Scholler (40) et Lemperle (33) n'ont pas pu démontrer de stockage de l'Intra-

./.

lipid dans le système réticuloendothélial du foie. La dimension des gouttes d'Intralipid est du même ordre de grandeur que celle des chylomicrons (53) :

Chylomicrons	0.1 - 0.2 um
Intralipid 10 %	0.13 um
Intralipid 20 %	0.16 um

Autre avantage, la solution est isoosmolaire et peut être administrée par voie périphérique. Pour empêcher une hyperlipidémie, on limite la perfusion à 2 g/kg/j. (25, 36). La perfusion de graisse est impropre comme source d'énergie dans la phase aiguë d'un stress. Comme pour le glucose, il semble y avoir des troubles d'utilisation. On a pu démontrer par des méthodes isotopiques que 30 % seulement d'une solution de lipides sont utilisés en 24 heures dans la phase aiguë d'un stress. Les 70 - 80 % restants sont stockés dans le système réticuloendothélial du foie ou dans les dépôts graisseux (13).

c) Acides aminés :

1 g fournit 4 Kcal. Les réserves de protides sont relativement faibles et il n'est probablement pas sans danger de les entamer trop fortement. On a cherché de définir le besoin azoté minimum journalier, soit la quantité d'azote qu'il faut fournir chaque jour pour maintenir le

./.

bilan en équilibre et assurer des fonctions normales. On propose aujourd'hui le chiffre de 0.71 g de protide par kilogramme et par jour(35). A cette valeur de base, il faut rajouter des suppléments dans des circonstances pathologiques comme opérations, troubles gastro-intestinaux, brûlures, infections et traumatismes. A première vue, il semble que l'administration des protéines soit très facile, en utilisant du sang ou du plasma (sang : 180 g protéines/l., PPL : 50 g/l.). Malheureusement, l'hydrolyse de ces protéines et leur réutilisation se fait seulement en 2 - 3 semaines. De plus, les acides aminés essentiels ne sont pas présents en proportions suffisantes dans les protéines plasmatiques, notamment par manque relatif d'isoleucine et de tryptophane (35). La façon la plus logique de fournir du matériel pour la synthèse des protéines par voie parentérale est d'infuser des acides aminés libres. Il ne faudrait cependant pas négliger d'employer des albumines concentrées pour corriger symptomatiquement une hypoprotidémie et ses effets secondaires.

./.

V. BIOCHIMIE DES ACIDES AMINES (AA)

La molécule protéique est formée par des acides aminés. Dans les protéines animales, il en existe une vingtaine qui suffisent à réaliser un nombre pratiquement infini de protéines différentes. Les acides aminés contenus dans les protéines naturelles sont tous des L-aminoacides. Les fonctions acide ($-\text{COOH}$) et amino ($-\text{NH}_2$) sont toutes les deux fixées sur le premier atome de carbone. La chaîne hydrocarbonée peut être simple ou ramifiée et comporter des chaînes latérales aliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques. Les acides aminés contiennent des groupes ionisables qui sont des acides faibles (donneurs de protons), ou des bases faibles (receveurs de protons). Selon le pH de la solution, l'un ou l'autre caractère prédominera (30).

Les acides aminés que l'on trouve dans les protéines ont été répartis en plusieurs classes (tableau VII).

1. Peptides :

Les peptides résultent de l'association de plusieurs acides aminés par liaison peptidique. On distingue les oligopeptides et les polypeptides. Ces derniers contiennent au moins trois liaisons peptidiques. Certains polypeptides jouent un rôle biologique très important, par exemple le glutathion et les hormones ACTH, ADH et glucagon.

./.

2. Protéines :

Les protéines sont composées de chaînes peptidiques plus ou moins longues, plus ou moins ramifiées et souvent multiples. Elles ont un poids moléculaire élevé et sont amphotères, c'est-à-dire qu'elles possèdent à la fois des propriétés acides et basiques. Elles représentent des matériaux de construction pour les tissus (scléroprotéines = collagène, élastine, kératine), pour le sang (protéines plasmatiques = l'albumine, les globulines) et peuvent être liées à des groupes très divers (hémoglobine, lipoprotéides, glycoprotéides, nucléoprotéides etc...). On voit donc qu'elles ont une importance énorme pour la reconstruction des tissus détruits (= cicatrisation), comme pour le fonctionnement des glandes et du métabolisme (enzymes et hormones), et pour le maintien de la pression oncotique (albumines) et de la résistance aux infections (globulines) (30, 36).

VI. LES SOLUTIONS D'ACIDES AMINES

1. Les Hydrolysates de Caséine :

Le désavantage de ces solutions est l'hydrolyse incomplète des protéines, l'excrétion d'une partie de la solution (polypeptides) dans les urines et des réactions toxiques et allergiques (4,18,49).

2. Les Mélanges Synthétiques d'Acides Aminés :

La préparation des divers acides aminés à l'état pur se heurta à d'assez grandes difficultés technologiques; pendant longtemps, ces substances furent relativement rares et par conséquent, coûteuses. Puis on put les obtenir à des conditions économiquement acceptables, mais sous formes de racemates (DL), c'est-à-dire de mélanges en parties égales des deux isomères D et L, dont seul le L fait parti des protéines naturelles. Pour la synthèse des protéines, l'organisme ne peut pas utiliser les formes D, à l'exception de D - méthionine et D - phénylalanine. A ce handicap s'ajoute le fait que, d'une façon générale, les D - amino-acides sont beaucoup plus mal retenus par le rein que les formes L : leur perte urinaire est assez importante et rapide. Mais leur apport dans une solution DL n'est quand même pas inutile : ils constituent une source d'azote non spécifique pour la synthèse des acides non essentiels (groupe 4 du tableau VII). Par la suite, il est devenu possible de confectionner à volonté des mélanges d'acides aminés purs, dans toutes les proportions souhaitées. Les solutions d'acides

./.

aminés, adaptées au plasma ne donnèrent pas les résultats attendus (37,49). De bons résultats en alimentation parentérale furent obtenus seulement dans les années 60, avec la production de solutions d'acides aminés synthétiques "adaptées au besoin", et composées selon la formule de Rose, parfois modifiée, ou d'après la composition en protéines de l'oeuf ou d'un mélange oeuf - pommes de terre.

3. Les Acides Aminés Essentiels :

Rose, et plus tard Hegstedt, ont établi les quantités minimales d'acides aminés essentiels pour obtenir un bilan azoté positif et proposèrent comme sécurité les valeurs citées dans le tableau VIII.

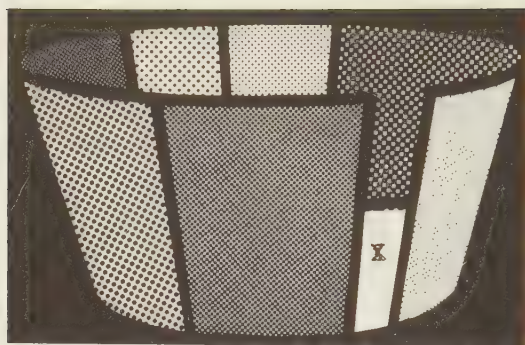
En ce qui concerne les acides aminés essentiels, plusieurs experts ont développé des formules pour la composition d'une solution d'acides aminés sur la base des protéines de l'oeuf, oeuf - pommes de terre, du lait maternel etc... (tableau IX). On constate que, sans être identiques, les différents modèles proposés - obtenus par des méthodes très variées - concordent assez bien : la ration idéale en acides aminés essentiels doit se situer dans les limites qu'ils déterminent.

Des proportions inadéquates d'acides aminés essentiels dans un mélange nutritif synthétique vont produire un déséquilibre qui se traduira par un bilan azoté négatif et, le cas échéant, par un ralentissement, puis un arrêt de la croissance (35).

./.

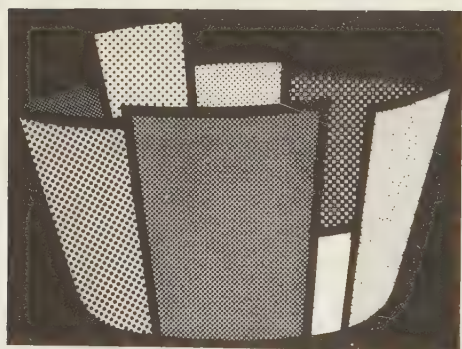
D'après la loi de Liebig, l'acide aminé limitant dans un mélange est celui qui est présent en quantité insuffisante par rapport au besoin. Si on donne par exemple la moitié de la quantité nécessaire d'un acide aminé essentiel, une partie seulement du mélange total est utilisée. Ceci est aussi vrai si en même temps un ou plusieurs acides aminés sont présents en excès.

./.



a) Cette figure représente trois récipients (ou solutions d'acides aminés). Les parois sont formées par des acides aminés.

Le troisième récipient (c) peut être utilisé à 100 % (il n'y a pas d'eau qui s'écoule),



b) tous les acides aminés sont présents et en équilibre. Dans le premier pot (a) il y a un acide aminé qui est seulement présent à 50 % (x). Elle limite l'utilisation du récipient (de l'eau s'écoule par la fente), c'est-à-dire de la solution d'acides aminés.



c) L'excès de certains acides aminés (b) n'y change rien : de l'eau s'écoule également dès que le pot est rempli à moitié, l'utilisation des acides aminés est diminuée (16).

. Fig. 1

4. Les Acides Aminés Non Essentiels :

L'importance relative de chacun de ces acides aminés, qui peuvent être synthétisés par l'organisme est variable. Sans être indispensable, certains sont plus utiles que d'autres, et il est avantageux de les fournir dans une alimentation artificielle. L'arginine est semi-essentielle. Sa production dans une situation de stress est insuffisante (4, 37, 48, 50). Elle favorise la synthèse de l'urée et diminue l'ammoniémie (28, 54). La synthèse de l'histidine est insuffisante en période de croissance, elle est semi-essentielle comme l'arginine. En son absence, il y a une diminution de l'hématopoïèse et un ralentissement de la cicatrisation (16). Les acides dicarboxyliques (aspartique et glutamique) participent en premier lieu aux transaminations et ainsi à la formation des autres acides aminés; l'acide glutamique est aussi important pour la transformation de l'ammoniaque en glutamine (cycle de glutamine). La glycine, largement utilisée pour des raisons d'économie dans de nombreux mélanges synthétiques, peut donner lieu à des réactions sévères, s'apparentant à l'intoxication ammoniacale, si elle est fournie seule à des doses importantes (35). D'après Bansi (4), elle entraîne une baisse des taux plasmatiques d'alanine et de proline. D'après plusieurs auteurs (18, 28, 50) ces deux acides aminés sont indispensables pour l'utilisation d'une solution d'acides aminés. La sérine peut être fabriquée à partir de la glycine (19). Les acides aminés non essentiels sont une source d'azote indifférencié dans laquelle l'organisme puise selon ses besoins. Malheureusement, il existe de très grandes

divergences dans l'appréciation des acides aminés non essentiels. Cela tient probablement aux difficultés expérimentales et aux différences de besoins métaboliques entre les divers animaux d'expérience et l'homme.

Jekat (26), Lee (32) et Pattay (35) ont souligné dix points importants pour la composition d'une solution d'acides aminés :

1. Les acides aminés essentiels seront présents en proportions adéquates.
2. On utilisera des acides aminés sous forme L.
3. Les acides aminés fournis doivent être bien tolérés et efficaces, le mélange doit avoir une haute valeur biologique.
4. Il faut réaliser un équilibre entre les acides aminés non essentiels et éviter des "bouche-trous" en excès comme la glycine ou l'alanine.
5. Il faut rechercher un bon équilibre entre les acides aminés essentiels et non essentiels.
6. Le quotient E/T doit être autour de 2.5.
7. On diminuera la quantité d'acides aminés cationiques (lysine, histidine, ornithine, arginine) pour diminuer le risque d'une acidose métabolique ou on veillera à les compenser avec des acides aminés anioniques (acide glutamique, acide aspartique).
8. La solution devra causer une perte minimale des acides aminés dans les urines.

9. Elle représentera une charge minimale en liquide.
10. Elle devrait être aussi rentable que possible économiquement.

VII. ETUDE COMPARATIVE

Le but de ce travail était d'étudier le bilan azoté chez des patients nécessitant une nutrition parentérale après une intervention chirurgicale majeure ou chez des polytraumatisés. A un apport calorique adéquat a été ajouté une solution d'acides aminés pour une période de 4 jours. 4 solutions d'acides aminés ont été testées. Le bilan azoté obtenu de chaque période a été analysé pour évaluer les résultats obtenus avec les différentes solutions d'acides aminés.

1. Patients et Méthodes :

La période d'étude était de 4 jours par solution testée et chaque solution a été appliquée 7 fois (2 patients ont été traités par les 4 solutions, 1 avec 3, et 2 avec 2 d'entre elles). La dose quotidienne d'acides aminés était constante pendant la période d'étude pour chaque patient : entre 70 - 80 g, soit 1 g/kg poids corporel, correspondant à 9.4 - 12.2 g d'azote. Simultanément les malades recevaient 600 g de glucose par voie intraveineuse par jour (3 x 500ml de glucose à 40 %), correspondant à 200 - 250 Kcal/g d'azote. Les ions Ca, Mg, PO_4 , Na, K et les vitamines ont été rajoutés selon les besoins. Tous les sujets étaient des hommes, âgés de 30 - 73 ans (âge moyen : 46 ans). Les diagnostics et la répartition des patients dans les 4 groupes d'acides aminés sont résumés dans le tableau X. Ont été exclus de cette étude les malades présentant une insuffisance cardiaque,

./.

hépatique ou rénale grave. Nous avons mesuré l'excrétion d'azote totale, d'après la méthode de Kjehldahl (52), dans les urines, les sécrétions gastriques, les selles, l'ascite et les drainages abdominaux. En outre, les analyses suivantes ont été faites chaque jour: glycémie, Na, K, Cl, CO_2 , azote, protéines et hémocrite dans le sang; azote uréique et électrolytes dans les urines. Au début et à la fin de la période : Ca, Mg, PO_4 , l'électrophorèse des protéines dans le sang, la créatinine dans le sang et dans les urines ont été déterminés. Pour l'évaluation statistique, nous avons utilisé le t-test de Student pour deux moyennes et l'analyse de variance (45).

2. Voies d'abord veineuses, Modalités et Matériel de Perfusion :

Le glucose et les acides aminés ont été donnés simultanément en Y par un cathéter dans la veine cave supérieure, continuellement sur 24 heures. A cause de la brièveté de la période d'étude nous avons renoncé à l'infusion de lipides. Pendant l'étude il n'y a pas eu d'apport par voie orale.

Les produits suivants, tous disponibles sur le marché suisse ont été testés :

- une solution ayant une composition ressemblant à celle des protéines de l'oeuf (Vamin^R),
- une solution basée sur une combinaison des formules de l'oeuf et de la pomme de terre (Proteinsteryl^R),

./.

- deux solutions composées selon les principes proposés par Rose, modifiés par Longenecker ou par Jürgens et Dolif (Aminomel, Aminofusin L forte).

La composition de ces solutions est démontrée dans le tableau XI. Pour une comparaison directe, nous avons calculé la composition des solutions Protéinstéril 10 %, Aminofusin 10 % et Aminomel 8 % sur la base de la concentration de 7 % de la Vamin.

3. Résultats :

Les tableaux XII et XIII indiquent les résultats de laboratoire et le bilan azoté calculé pour chaque solution sur une valeur moyenne (7 malades par solution) pour le début et la fin de la période d'étude. Les données du bilan azoté sont représentées dans la figure 2.

4. Discussion :

Nous avons observé des changements peu importants des valeurs biochimiques pendant la période d'étude. Le taux des albumines, un signe d'efficacité de l'alimentation parentérale, a seulement augmenté chez des malades traités avec l'Aminomel, ceci avec une baisse concomitante des globulines. Dans tous les autres groupes, nous avons observé le phénomène inverse : baisse des albumines avec augmentation des globulines. L'augmentation de l'azote uréique avec toutes les solutions est attendue en alimentation parentérale avec ./. .

des acides aminés, ainsi que la baisse de Ca et de PO_4 , utilisés dans la synthèse des protéines. Il faut donc rajouter du Ca et des PO_4 en alimentation parentérale avec des acides aminés.

Il est très difficile d'obtenir un bilan azoté positif en alimentation parentérale postopératoire. En principe, nous sommes déjà satisfaits si nous arrivons à diminuer les pertes d'azote, ce qui a été le cas avec les 4 solutions testées. Le bilan azoté est le moins négatif pour les deux solutions Aminomel et Aminofusin L forte, inspirées de la formule de Rose, le plus négatif pour Vamin et Protéinstéril KE. Cette différence est statistiquement significative entre Aminomel et Protéinstéril KE. A première vue, les solutions Aminomel et Vamin nous semblaient cependant bien équilibrées, la dernière néanmoins avec un petit défaut : le taux de méthionine est très bas; peut-elle être synthétisée dans une situation de stress et de carence de cystéine ? Pour Protéinstéril KE et Aminofusin L forte nous pourrions critiquer la haute concentration de glycine et pour le dernier (Aminofusin), nous nous étonnons du quotient E/T bas; nos expériences font penser que cela n'influence pas la valeur de ces deux préparations de façon significative.

Il est difficile de savoir si les différences dans nos résultats ont pour raison des déséquilibres dans la composition des acides aminés ou le manque d'homogénéité de nos malades et la courte période

./.

d'étude. Au vu des résultats favorables obtenus avec toutes les solutions testées, nous croyons qu'il est encore trop tôt pour porter un jugement définitif sur leurs efficacités respectives. Il faudra donc poursuivre les études cliniques.

5. Conclusion :

Avec 4 solutions d'acides aminés nous avons pu considérablement améliorer le bilan d'azote postopératoire, par une alimentation parentérale comportant du glucose comme source de calories. Si les principes de base sont respectés, les différences relativement mineures dans la composition des solutions d'acides aminés ne sont probablement pas déterminantes pour autant que le malade reçoive une alimentation parentérale suffisante et équilibrée.

TABLEAU I :

RESERVES ENDOGENES

	Quantité (kg)	Kcal	Durée
Hydrates de carbone surtout comme glucose du foie	0.2	800	6 - 12 h.
Protéines surtout du muscle	4 - 6	16 - 24000	10 - 12 j.
Lipides surtout comme tri- glycérides du tissu grai- seux	12 - 15	109 - 136000	20 - 25 j.

TABLEAU II : PERTES DE PROTEINES CHEZ DES SUJETS A JEUN

TISSU	APRES 3 JOURS SANS PROTEINES	APRES 5 - 8 SEMAINES SANS PROTEINES
Foie	8 %	4 %
Intestins et Pancréas	16 %	10 %
Muscle	0 %	26 %
Peau et Cheveux	35 %	35 %

TABLEAU III :

METABOLISME DES ACIDES AMINES

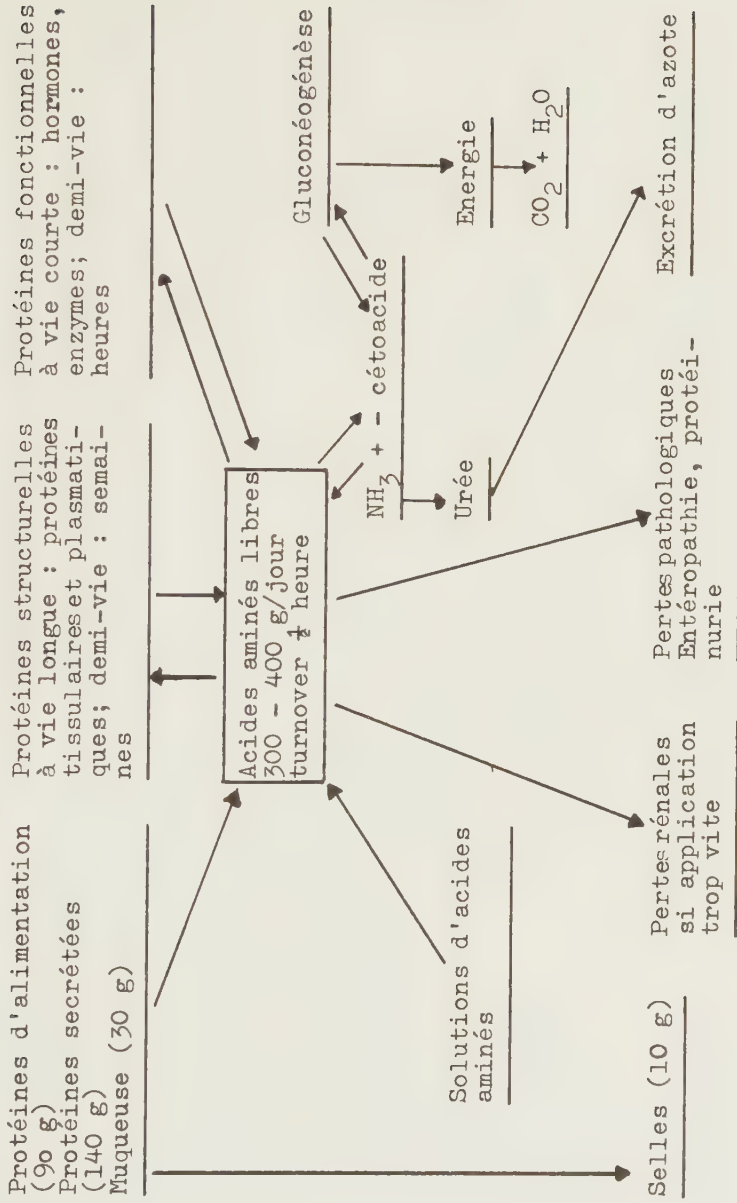


TABLEAU IV : PERTES JOURNALIERES DE PROTEINES ET BESOINS EN CALORIES (32)

CATEGORIE	PERTE DE PROTEINES(g) (perte d'azote, g)	BESOIN EN CALORIES (Kcal)
Malade médecine interne sans blessure (370)	47 - 75 (7.2 - 12)	1500 - 2000
Opération mineure sans complications	75 - 125 (12 - 20)	2000 - 3500
Opération majeure. Brû- lures, Polytraumatisés	100 - 300 (16 - 48)	3500 - 5000

TABLEAU IVbis :

PERTE D'AZOTE / JOUR D'APRES HELLER (23, 24)

OPERATION	PERTE D'AZOTE/JOUR
Opération abdominale	10 - 18 g
Réssection d'estomac	15 - 20 g
Cholécystectomie	environ 15 g
Réssection pulmonaire	environ 20 g
Wertheim	environ 20 g

1 g N = 6.25 g de protéines ou

25 - 30 g de tissu musculaire (12,29,36)

TABLEAU V : CERCLE VICIEUX INDUIT PAR UN APPORT INSUFFISANT EN PROTEINES (7)

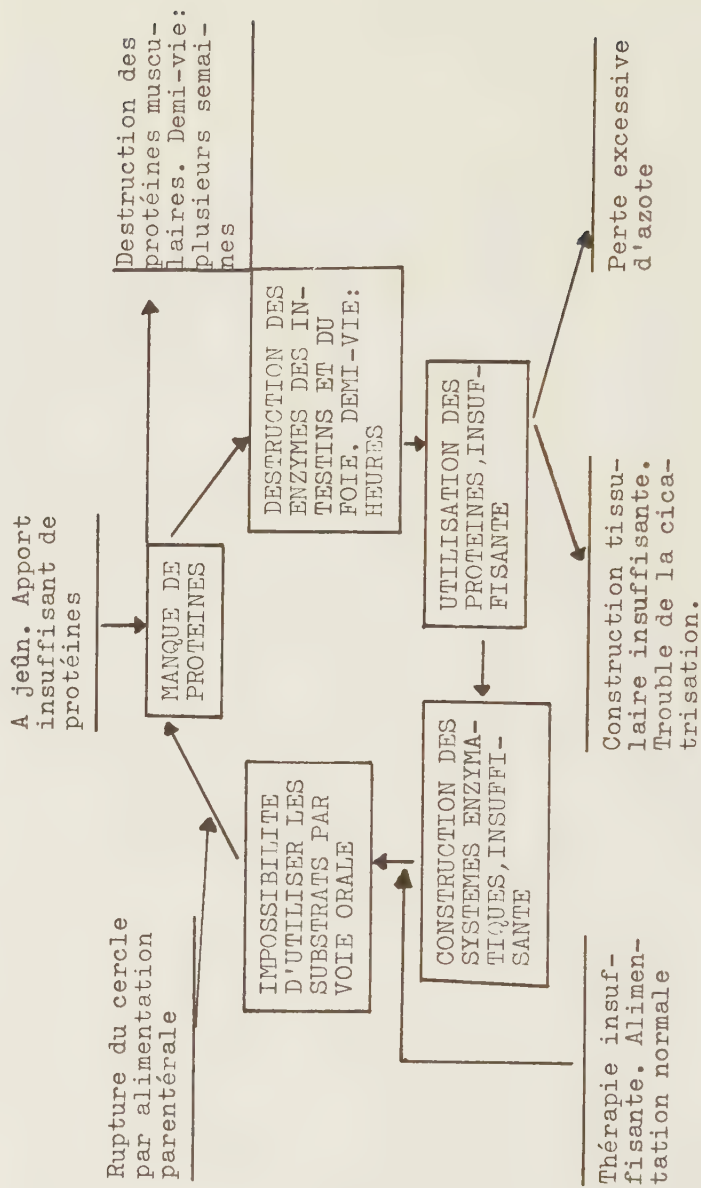


TABLEAU VI : LES BESOINS JOURNALIERS

	Par kg de poids corporel. Besoin normal 1)	Par kg de poids corporel. Besoin augmenté 2)	Pour 70 kg Besoin normal	Pour 70 kg Besoin augmenté
Eau (ml)	30 - 35	50	2100 - 2450	3500
Kcal	30 - 35 3)	50	2100 - 2450	3500
Hydrates de carbone (g)	2	5	140	350
Lipides (g)	2	2 4)	140	140
Acides aminés (g)	1 5,6)	2.5	70	175
Electrolytes Mg, Ph, Ca	Le besoin dépend des pertes et de la maladie			
Vitamines	(34, 36)			

- 1) Opérations mineures, affection médicale légère.
- 2) Opérations majeures, affection médicale grave, polytraumatisés, brûlés.
- 3) Les besoins en Kcal et eau augmentent pour la fièvre de 13 % par °C, en cas de destruction tissulaire de 10 % et d'agitation de 10-30 %.
- 4) Maximum 2 g/kg/j. (effets secondaires!)(36).
- 5) Chez l'insuffisant rénal 0.4 g d'acides aminés essentiels/kg/j. (1,12,21).
- 6) Pour l'utilisation de 1 g N, l'organisme a besoin d'environ 200 Kcal (17,36,48).

TABLEAU VII : LES DIFFERENTS GROUPES DES ACIDES AMINES

1. A chaînes latérales aliphatiques

- Glycine
- Alanine
- Valine*
- Leucine*
- Isoleucine*

2. A chaînes latérales contenant un groupe hydroxyde (OH)

- Serine
- Thréonine*

3. A chaînes latérales contenant un atome de soufre

- Cystéine ou Cystine
- Methionine*

4. A chaînes latérales contenant des groupes acides ou leurs amides

- Acide aspartique
- Asparagine
- Acide glutamique
- Glutamine

5. A chaînes latérales contenant des groupes basiques

- Arginine
- Lysine*
- Hydroxylysine
- Histidine

6. Contenant des noyaux aromatiques

- Phénylalanine*
- Tyrosine
- Tryptophane*

7. Imino-acides

- Proline
- Hydroxyproline

La méthionine peut partiellement être synthétisée à partir de la cystéine et la phénylalanine de la tyrosine (19,38, 44, 48).

* = acides aminés essentiels

TABLEAU VIII : BESOINS DE BASE EN ACIDES AMINES ESSENTIELS (16, 22, 39)

	Rose minimum (g)	Safe intake	Hegstedt 0 - bilan	Bilan positif 0.5 g N/j.
Isoleucine	0.70	1.40	0.550	1.70
Leucine	1.10	2.20	0.727	2.60
Lysine	0.80	1.60	0.544	1.75
Methionine	1.10	2.20	0.70	3.45 !
Phénylalanine	1.10	2.20	0.258	0.55
Thréonine	0.50	1.00	0.375	1.75
Tryptophane	0.25	0.50	0.168	0.27
Valine	0.80	1.60	0.622	1.00

TABLEAU IX : LES COMPOSITIONS DE SOLUTIONS D'ACIDES AMINES ESSENTIELS (16,35)

	Oeuf - Albumine	Protéine- idéale (Longenecker)	Rose (3x safe in- take	Combinaï- son OMS	Lait maternel
Isoleucine	4.2	4.5	4.2	4.6	4.2
Leucine	6.4	6.8	6.6	5.2	5.8
Lysine	5.8	5.2	4.8	4.6	4.1
Methionine et Cystéine	4.9	5.5	6.6	4.6	1.4*
Phénylalanine	7.7	8.0	6.6	6.1	6.6
et Tyrosine	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Thréonine	1.1	1.0	1.5	1.2	1.0
Tryptophane	4.8	4.3	4.8	4.6	4.3
Valine					

* sans cystéine

TABLEAU X : DIAGNOSTICS DANS LES 4 GROUPEES DE TRAITEMENT

Protéinstéril ^R	Aminofusin ^R	Aminomel ^R	Vamin ^R
Fistule digestive Polytraumatisé Polytraumatisé Occlusion Hémicolectomie Oesophage chirur- gical Oesophage médical	Fistule digestive Polytraumatisé Polytraumatisé Hernie hiatale Résection rectum Oesophage chirur- gical Résection sigmoïde	Fistule digestive Polytraumatisé Pancréatite Occlusion Pancréatite Péritonite Résection sigmoïde	Fistule digestive Polytraumatisé Polytraumatisé Pancréatite Pancréatite Oesophage chirur- gical Pancréatectomie + Splénectomie

TABLEAU XI : LES COMPOSITIONS DES SOLUTIONS TESTEES : AA essentiels (g/l)

a)

	Protéinstéril 10 %	7 %	Vamin 7 %	Aminomel 8 %	7 %	Aminofusin 10 %	7 %
Tryptophane	1.82	1.27	1.0	0.9	0.63	1.4	1.23
Phénylalanine	4.82	3.37	5.5	4.4	3.08	6.88	4.81
Thréonine	4.21	2.95	3.0	2.0	1.40	3.20	2.20
Iso-leucine	4.67	3.27	3.9	3.1	2.17	3.80	2.66
Lysine	5.97	4.18	3.9	5.0	3.50	5.44	3.80
Méthionine	4.1	2.87	1.9	4.2	2.94	4.80	3.36
Valine	5.92	4.14	4.3	3.0	2.10	4.48	3.08
Leucine	7.06	4.94	5.3	4.4	3.08	5.80	4.06

TABLEAU XI : LES COMPOSITIONS DES SOLUTIONS TESTEES : AA non essentiels (g/l)

b)

	Protéinstéril		Vamin	Aminomel		Aminofusin	
	10 %	7 %	7 %	8 %	7 %	10 %	7 %
Arginine	10.64	7.95	3.3	9.2	8.05	8.0	5.6
Histidine	2.88	2.02	2.4	2.2	1.93	2.0	1.4
Alanine	15.0	10.5	3.0	10.0	8.75	12.0	8.4
Acide glutamique	Ø	Ø	9.0	2.0	1.75	18.0	11.6
Acide aspartique	Ø	Ø	4.1	Ø	Ø	Ø	Ø
Glycine	15.95	11.2	2.1	4.4	3.85	20.0	14.0
Cystine	Ø	Ø	1.4	Ø	Ø	Ø	Ø
Tyrosine	Ø	Ø	0.5	Ø	Ø	Ø	Ø
Proline	15.0	10.5	8.1	12.0	10.5	14.0	9.8
Ornithine	Ø	Ø	Ø	2.0	1.75	Ø	Ø
Serine	Ø	Ø	7.5	2.4	2.1	Ø	Ø

TABLEAU XI : LES COMPOSITIONS DES SOLUTIONS TESTEES : Autres ingrédients

c)

	Protéinstéril 10 % 7 %	Vamin 7 %	Aminomel 8 % 7 %	Aminofusin 10 % 7 %
Na mEq/l	30 20	50	35 30	40 28
K mEq/l	20 14	20	30 26	30 21
Cl mEq/l	60 42	55	67 58	27 19.9
Acetate g/l			5 4.38	10 7
Pyridoxine mg/l				0.04 0.028
Riboflavine mg/l				2.5 1.75
Inosite mg/l				0.5 0.35
NAD mg/l				0.06 0.04
Maleate mval/l	8.08 5.6			0.67 0.046
pH	environ 6	environ 5.3	7.4	environ 6
E/T	2.4	3.0	2.9	1.7
Azote total g/l	16 11.2	9.4	12.24 10.71	15.2 10.64

TABEAU XII : RESULTATS DE LABORATOIRE

	VAMIN		AMINOMEL		AMINOFUSIN		PROTEINSTERIL	
	Début	Fin	Début	Fin	Début	Fin	Début	Fin
Protéines totales g/l	65 ± 1	65 ± 3	69 ± 3	67 ± 1	60 ± 2	61 ± 2	65 ± 2	66 ± 3
Albumines %	57 ± 4	51 ± 4	52 ± 3	54 ± 4	53 ± 3	49 ± 2	52 ± 4	48 ± 2
Globulines %	43 ± 4	49 ± 4	48 ± 3	46 ± 4	47 ± 3	51 ± 2	48 ± 4	52 ± 2
Créatinine mg/l	10.5±1.5	10.5±0.8	12.5±2.4	12.9±2.6	10.7±0.7	11.0±1.5	9.9±0.2	9.3±0.6
Azote uréique mg/l	184 ± 54	226 ± 64	208 ± 37	252 ± 36	196 ± 26	284 ± 34	201 ± 48	228 ± 22
Tests hépatiques:								
GOT U/l	19.4±2.6	18.1±2.2	17.1±3.2	17.2±2.7	20.4±2.0	21.8±3.2	18.1±3.7	28.4±10.6
GPT U/l	21.4±3.5	21.4±3.9	16.0±3.6	20.8±5.8	26.2±7.5	20.1±2.9	20.4±5.3	45.2±26
Ca mg/l	91.5±1.6	87.8±2.0	92.8±2.9	91.1±2.5	88.2±2.2	86.6±3.4	87.2±2.1	86.4±1.8
Mg mg/l	20.4±1.9	20.1±2.2	19.4±1.3	21.5±1.6	18.8±1.7	21.0±2.1	22.1±1.7	24.6±2.6
PO ₄ mg/l	23.0±4.1	19.0±2.9	30.3±10	18.0±4.7	*17.0±3.9	23.0±6.3	*23.0±2.4	26.0±3.2

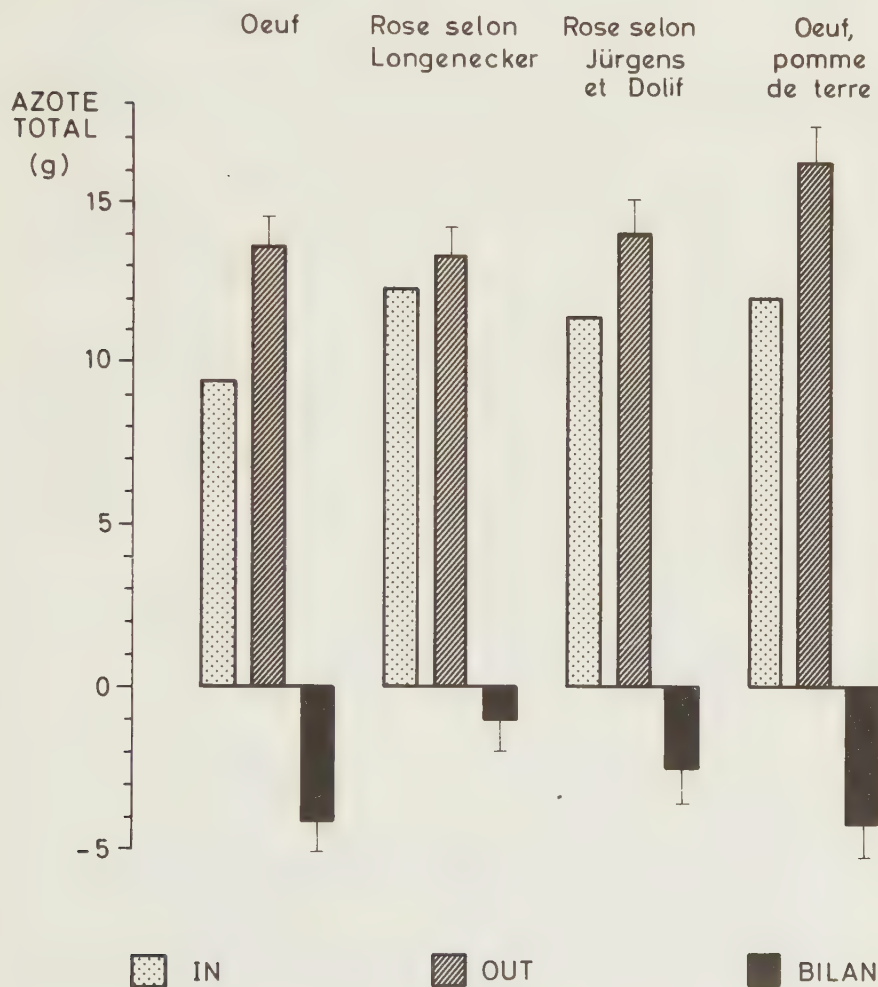
*Les malades ont reçu du dihydrogénophosphate

TABLEAU XIII : BILAN AZOTE (moyenne de 7 malades par solution)

	VAMIN	AMINOMEL	AMINOFUSIN	PROTEINSTERIL
<u>Perte azotée :</u>				
1er jour	13.6 $\pm$ 2.69	12.7 $\pm$ 1.55	11.7 $\pm$ 1.33	16.3 $\pm$ 3.69
2ème jour	13.8 $\pm$ 1.56	13.7 $\pm$ 1.28	13.5 $\pm$ 1.35	16.2 $\pm$ 1.75
3ème jour	15.1 $\pm$ 2.11	14.4 $\pm$ 1.32	16.4 $\pm$ 3.29	15.9 $\pm$ 1.54
4ème jour	11.4 $\pm$ 1.07	12.1 $\pm$ 1.48	14.1 $\pm$ 1.90	16.6 $\pm$ 2.16
$\bar{x} \pm SE$	13.54 $\pm$ 0.96	13.27 $\pm$ 0.89	13.97 $\pm$ 1.05	16.24 $\pm$ 1.05
<u>Bilan azoté, moyenne $\pm$ SE :</u>				
1er jour	-4.25 - 2.69	-0.46 - 1.55	-0.34 - 1.35	-4.29 - 2.69
2ème jour	-4.46 - 1.56	-1.53 - 1.28	-2.11 - 1.35	-4.21 - 2.38
3ème jour	-5.79 - 2.11	-2.19 - 1.32	-5.03 - 3.29	-3.90 - 1.54
4ème jour	-2.04 - 1.07	-0.06 - 1.48	-2.78 - 1.92	-4.56 - 2.16
$\bar{x} \pm SE$	-4.14 - 0.96	-1.05 - 0.69	-2.57 - 1.05	-4.24 - 1.05

Figure 2

Comparaison du bilan azoté obtenu avec 4 solutions synthétiques d'acides aminés.



VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. ABEL, R.M., BECK, C.H.Jr., ABOTT, W.M. et al : Survival from acute renale failure, after treatment with intravenous essentiel L - amino acids and glucose. N.Eng.J.Med. 288 : 695, 1973.
2. ABOTT, W.M., ALBERTSEN, K. : Intravenous proteine alimentation. Nutr. et Dieta 5 : 339, 1963.
3. AMMEDICK, U., KONRAD, R.M., SANDMANN, W. : Die Beeinflussung der N-Bilanz durch Infusionen differenter Mengen von Aminosäuren nach grossen chirurgischen Eingriffen. Inf. th. 3 : 134, 1976.
4. BANSI, H.W. : Verwertung intravenös verabfolgter Aminosäuren - Gemische. Veröff DGE 11 : 9, Steinkopf, Darmstadt, 1963.
5. BANSI, H.W. : Allgemeine Gesichtspunkte und die Kohlehydrat Verwertung parenteral. Gastroenterologia 104 : 59, 1965.
6. BASSLER, K.H. : Stoffwechsel der für die parenteralen Ernährung verwendeten Nährstoffe. Klin. Anästh. u. Intensivth. 7 : 1, Springer, Heidelberg 1975.
7. BERGMANN, H., NECEK, St., COATS, D.A. et al : Komplette parenterale Ernährung. Wien.Klin. Wschr. 84, 44 : 708, 1972.
8. BICKEL, H., HALMAGY, M. : Bedarf und Verwertung von Kohlehydraten und Alkohol. Klin. Anästh. u. Intensivth. 7 : 72, Springer, Heidelberg, 1975.
9. DELIGNE, P., PROCHIANTZ, E., BUNODIESE, M. et al : Bilan azoté en période postopératoire. Ann. Anesth. Franç. Spécial 2 : 127, 1974.
10. DOUGLAS, D.M. : Wound healing and management. Livingstone, London, 1963.
11. DUCKERT, F., HARTMANN, G. : Intravenös Fettinfusin und Blutgerinnung. Schweiz Med. Wschr. 96 : 1205, 1966.
12. DUDRICK, S.J., STEIGER, E., LONG, J.M. : Renal failure in surgical patients. Treatment with intravenous essentiel amino acids and hypertonic dextrose. Surgery 68 : 180, 1970.
13. ECKART, J., TEMPEL, G., KAUL, A. et al : Untersuchungen zur Utilisation parenteral verabfolgter Triglyceride nach Operationen und Traumen. Inf. th. 1 : 138, 1973.

14. FAO : Nutritional studies. Protein requirements. Report of the FAO committee, p. 116, Rome 1957.
15. FAO : Protein requirements, report of Joint FAO/WHO. WHO Technical Report Series, No 301, Rome 1965.
16. FEKL, W. : Aminosäuren in der parenteralen Ernährung. Klin. Anästh. u. Intensivth. 6 : 14, Springer Heidelberg, 1975.
17. FLACKS, L.W. : Parenteral Nutrition. Teach. In., August p. 545, 1973.
18. FREY, R., FEKL, W. : Möglichkeiten und Notwendigkeiten der parenteralen Ernährung mit Aminosäuren und Infusionen. Der Klinik - arzt 5-7 : 3, 1974.
19. GEIGY : Wissenschaftliche Tabellen. p. 323, Basel 1968.
20. GHADIMI, H. : A review. Current status of parenteral amino acids therapy. Ped. Res. 7 : 169, 1973.
21. GIOVANETTI, H. : A low nitrogen diet with protein of high biological value for severe chronic uremia. Lancet 1 : 1000, 1964.
22. HEGSTEDT, D.M. : Variation in requirements of nutrients amino acids. Fed. Proc. 22 : 1424, 1963.
23. HELLER, K.L. : Die parenterale Ernährung in der Frauenheilkunde. Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 : 848, 1962.
24. HELLER, K.L., SCHULTIS, K., WENHEIMER, B. : Aminosäuren in der parenteralen Ernährung. Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung p. 56, Thieme, Stuttgart, 1974.
25. JEEJEEBHOY, K.N., ANDERSON, G.H., SANDERSON, I. et al : Total parenteral nutrition. Nutrition needs and technical tips. Mod. Med. Can. 29, 9 - 10 : 944, 1974.
26. JEKAT, F. : Parenterale Ernährung des Klinischen Patienten. Inf. th. 2 : 1, 1973.
27. JEKAT, F., BUSSIG, G., DROSTE, H. et al : Parenterale Nährstoffversorgung. Bindervogel, Hessen, 1971.
28. JURGENS, P., DOLIF, D. : Die Bedeutung nicht essentieller Aminosäuren für den N-Haushalt des Menschen unter parenteraler Ernährung. Klin. Wschr. 46, 3 : 131, 1968.
29. KORI-LINDNER, C. : Parenterale Ernährung. Wiss. Schriftenreihe 7 : 1, 1975.

./.

30. LABORIT, G. : Metabolisme des protéines. Encycl. med. chir., Anesthésie-Réanimation 2 : 36885 - C 10, Paris, 1974.
31. LARSEN, B., BROCKNER, J. : Nitrogen balance and operative stress. Acta. Chir. Scand. Suppl. 343 : 191, 1965.
32. LEE, H.A. : Intravenous nutrition. Brit. J. Hosp. Med. 2 : 719, 1974.
33. LEMPERLE, G., REICHELT, M., DENK, S. : The evaluation of phagocytic activity in men by means of a lipid clearing test. Abstract of the 6th International Meeting of the Reticuloendothelial Society. p. 83, 1970.
34. MOORE, F.D. : Intravenous feeding. N.Engl.J.Med. 287 : 862, 1972.
35. PATTAY, J. : L'alimentation parentérale. Thèse d'habilitation non publiée. p. 57, Genève 1972.
36. PATTAY, J., GEMPERLE, M. : Alimentation parentérale totale. Pharma-Flash No 6-7 : 1, Hôpital cantonal, Genève, 1973.
37. PEASTON, M.J.T. : A comparison of hydrolysed L and synthesized DL amino acids for parenteral nutrition. Clin. Pharmacol. Ther. 9 : 61, 1968.
38. ROSE, W.C. : The nutritive significance of the amino acids. Physiol. Rev. 18 : 109, 1938.
39. ROSE, W.C., WIXON, R.J., LOCKHARD, H.D. et al : The amino acids requirements of man XVI. The role of the nitrogen intake. J.Biol.Chem. 217 : 987, 1955.
40. SCHOLLER, K.L. : Transport und Speicherung von Fettemulsionsteilchen. Prakt. Anästh. u. Wiederbel. 3 : 193, 1968.
41. SCHWANDER, D., KOHLSCHUTTER, B. : Intravenöse Ernährung auf Intensivbehandlungsstationen. Inf. th. 3 : 185, 1973/74.
42. SCHULTIS, K., KORI-LINDNER, C., BEISBARTH, H. et al : Notwendigkeit und Möglichkeit der parenteralen Ernährung bei chirurgischen Patienten. Klin. Anästh. u. Intensivth. 6 : 1, Springer, Heidelberg, 1975.
43. SCHULTIS, K., BEISBARTH, H. : Pathobiochemie des Postagressions - stoffwechsels. Klin. Anästh. u. Intensivth. 7 : 35, Springer, Heidelberg, 1975.

44. STEGINK, L.D. : Synthesis of Cystein - Methionin in normal adult. Science 178 : 514, 1972.
45. SNEDECOR, G.W., COCHRAN, B. : Statistical Methods. pp. 59, 100. Iowa State, 1972.
46. TREMOLIERES, J. : Introduction au Symposium sur l'alimentation parentérale. Ann. Anesth. Franç. 7, 4: 741, 1966.
47. TREUTLEIN, E., KULT, J., HEIDLAND, A. : Bedeutung der postoperativen parenteralen Ernährung gemessen am Proteinstoffwechsel. Scr. Ther. 24 : 1, 1974.
48. TWEEDLE, D., SPUREY, J., JOHNSTON, I. : Choice of Intravenous amino acids for use after surgical operation. Metabolisme 22, 2 : 173, 1975.
49. TWEEDLE, D. : Intravenous amino acids solutions. Brit. J.Hosp.Med. 1 : 81, 1975.
50. VINNARS, E., FURST, P., HALLGREN, B. et al : The nutritive effect in man of non essentiel amino acids infused intravenously. Acta anesth. Scand. 14 : 147, 1970.
51. WATERLOW, J.C., STEPHENS, M.L. : Adaptation of rat at a low protein diet. Brit.J.Nutr. 20 : 461, 1966.
52. WEBER, R. : Determination of N. Technicon International Division SA. p. 7, Geneva, 1973.
53. WILMORE, D.W., MAJOR, M.C., JOSEPH, A. et al : Clinical Evaluation of a 10 % Intravenous Fat Emulsion. Ann.Surg. 178, 4 : 503, 1973.
54. WRETTLIND, A. : Natürliche und synthetische Zusatzstoffe in der Nahrung des Menschen. Inf. th. 2 : 88, 1973.

